-ane Medical Libra-
STANFORD UNIVERSITY
15
MAR
1939
LIBRARY

(Aus dem Pathologischen Institut der Städt. Krankenanstalten Wiesbaden. Vorstand: Dozent Dr. habil. H. Wurm)

Versuch einer Beeinflussung der tuberkulösen Gewebsreaktion in der Meerschweinchenlunge durch Atropin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karl-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Elisabeth Gronemann
Wiesbaden

1938

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Referent: Doz. Dr. H. Wurm
Dekan: Prof. Dr. Runge

Einleitung.

In der Frage nach dem Wirkungsmechanismus des therapeutischen Lungenkollapses ist von verschiedenen Seiten, namentlich bei der Erörterung der künstlichen Zwerchfellähmung darauf aufmerksam gemacht worden, daß neben den rein mechanischen Wirkungen auf die Lunge auch die Möglichkeit nervöser Einflüsse auf die tuberkulösen Lungenveränderungen erwogen werden muß. Ausgehend von Untersuchungen über die morphologischen Lungenveränderungen nach Phrenicusreizung haben Ungar, Grossiord und Brincourt auch Veränderungen nach Vagusreizung gefunden, die als Gefäßerweiterung, Desquamation des Alveolarepithels und Leukozytenexsudation ins Interstitium und in die Alveolen beschrieben werden. Diese Veränderungen, die dem Bild einer Bronchopneumonie entsprachen, blieben aus, wenn vor der Vagusreizung mit Atropin vorbehandelt worden war. Es läßt sich nun die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, daß beim Ablauf entzündlicher Vorgänge in der Lunge die Erregbarkeit des Parasympathicus die Qualität der entzündlichen Vorgänge mitbeeinflußt und zwar derart, daß Erregbarkeitssteigerung und Erregbarkeitshemmung sich in einer Steigerung bzw. Hemmung des exsudativen Geschehens auswirken.

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Überlegung auf die Tuberkulose angewandt und eine Untersuchung darüber angestellt, ob sich durch chronische Atropinisierung, also Hemmung der Vaguserregbarkeit eine Beeinflussung der experimentellen Lungentuberkulose beim Meerschweinchen erreichen läßt.

Vor dem Bericht über die Versuche sei zunächst ein kurzer Überblick über das Wesen der exp. Meerschweinchentuberkulose gegeben.

I. Die experimentelle Meerschweinchen-Tuberkulose.

Bereits vor Villemin hatten zu Beginn des vorigen Jahrhunderts vor allem deutsche und französische Forscher wie Klenke oder Salmade, Lepelletier und andere durch Impfversuche darzutun versucht, daß es sich bei der Tuberkulose um eine übertragbare Krankheit handele. Der entscheidende Schritt vorwärts in dieser Richtung gelang jedoch Villemin, der exakt nachwies, daß die „Tuberkel-Krankheit" vom Menschen auf das Tier und von Tieren auf Tiere weitergeimpft werden könne, und sie somit eine infektiöse Krank-

heit sei. Der feste Unterbau für diese anfangs stark angezweifelte Erkenntnis wurde dann geschaffen durch die Entdeckung des Tuberkelbazillus durch Robert Koch im Jahre 1882. Damit beginnt die Zeit, in breiter Front durch das Tierexperiment an das Tuberkulose-Problem heranzugehen. Neben dem Kaninchen ist es vor allem das Meerschweinchen, das sich zur Erzeugung einer Impftuberkulose als am geeignetsten erweist, zumal, wie sich später ergab, der Typus humanus unter den Koch'schen Stäbchen sich als besonders virulent für Meerschweinchen zeigte. Bereits Robert Koch und andere Forscher wie Römer, Feyerabend beobachteten Spontanerkrankungen an Tuberkulose bei Meerschweinchen, die sowohl durch den Typus bovinus als auch durch humane Tuberkelbazillen hervorgerufen werden. Diese sind, wie Pagel und andere nachwiesen, nicht ohne weiteres der Impftuberkulose gleichzusetzen.

Was nun die Experimentaltuberkulose anbetrifft, so sind zwecks Infektion die allerverschiedensten Wege eingeschlagen worden: Am meisten geübt wurde die intravenöse Einspritzung von Tuberkelbazillen sowie die Infektion der Haut. Ferner wurde die intratracheale, intrapulmonale Einführung Koch'scher Stäbchen vorgenommen und schließlich gibt es kein Organ, dem man nicht auf direktem Wege säurefeste Stäbchen einverleibt hat. Außer lebenden Tuberkelbazillen hat man auch fast von Anfang an abgetötete Bazillen oder deren Extrakte zur Infektion verwendet. Mannigfach sind auch die Versuche, in denen man Art, Menge und Virulenz der Bazillen modifizierte. Um den im Verlauf des Experimentierens auftauchenden Fragen über Organresistenz näher zu kommen — beispielsweise der Nieren beim Meerschweinchen — wurden tuberkulöse Tiere mit organischen Goldverbindungen behandelt.

War es zu Beginn der Koch'schen Ära naturgemäß der Tuberkelbazillus selbst, der hinsichtlich der Erkennung seiner Eigenschaften im Mittelpunkt aller Fragen stand, so wandte man sich doch bald auch dem Verhalten des Gesamtorganismus Tuberkelbazillen gegenüber zu. Anlaß und Grundlage zu diesen Beobachtungen gab der „Koch'sche Grundversuch", wonach erstmalig infizierte, gesunde Meerschweinchen grundsätzlich anders reagierten als bereits tuberkulös erkrankte, nach einer gewissen Zeit (4—6 Wochen) reinfizierte Tiere. Zeigte es sich dabei, daß die Tuberkulose bei den reinfizierten Tieren einen wesentlich günstigeren Verlauf nahm, so gab diese Erkenntnis einen wesentlichen Anlaß zur modernen Immunitätsforschung sowie zu den Versuchen Robert Koch's, einer spezifischen Heilung der Tuberkulose. Erfüllte auch das von Koch zu diesem Zwecke hergestellte Tuberkulin nicht alle Hoffnungen hinsichtlich seiner therapeutischen Wirkung, so wurde es doch ein guter Indikator für die Diagnostik einer im Organismus vorhandenen Tuberkulose.

Was nun die Veränderungen an den Organen bei der experimentellen Meerschweinchentuberkulose anbetrifft. so ist der Weg, auf dem die Infektion erfolgt, grundsätzlich gleichgültig: Es entsteht bei Eintritt Koch'scher Stäbchen in den Körper nach dem Cornet-Parrot'schen Lokalisationsgesetz stets neben dem Primäraffekt der Lunge eine Veränderung der regionären, bronchopulmonalen oder tracheobronchialen Drüsen, wie sie bei der kindlichen Tuberkulose zuerst von Ghon nachgewiesen wurde. Diese Eingangspfortenveränderungen (Baumgarten-Tangl) sind dem Ranke'schen Primärkomplex vergleichbar. Sie bestehen aus dem Primäraffekt in Form einer meist produktiven Alveolitis und dem bald verkäsenden, regionären Lymphknotenherd. Hervorzuheben ist, daß diese produktive Alveolitis speziell der Meerschweinchenlunge als grundlegende, stets wiederkehrende, tuberkulöse Erkrankungsform eigen ist. Sie ist charakterisiert durch das Auftreten großer, heller Zellen mit teils runden, teils länglichen Kernen in den Alveolen. Dabei ist besonders auffällig, daß es sich im Gegensatz zum tuberkulösen Exsudat der menschlichen Lunge um eine Zellwucherung handelt, die zum Tuberkel wird. Diese ist im wesentlichen nicht vom Alveolarepithel herzuleiten, sondern eine mesenchymale Zellwucherung. Gelegentlich finden sich Granulozytenbeimischungen, so daß diese intraalveolären Zellanhäufungen gemeinhin als „große und kleine Exsudatzellen" bezeichnet werden, oder aber, um gleichzeitig ihre Funktion darzutun, die Bezeichnung Alveolarphagozyten üblich wurde. Disposition des betreffenden Versuchstieres, sowie Menge und Virulenz der Bazillen beeinflussen die Gewebsreaktion des Primitivherdes meist nur in rein quantitativem Sinne. Was aus dem Ansiedlungsherd weiter wird, ist abhängig von der Immunitätslage des Organismus, sei es, bei Erstinfektionen, Abwehr im unspezifischen Sinne oder durch die erfolgte Umstimmung im Sinne einer spezifischen Immunität.

Überblickt man den ganzen Komplex der Organveränderungen bei der experimentellen Meerschweinchentuberkulose, so kann man elementare Gewebsreaktionen bei Eindringen von Tuberkelbazillen in den Organismus von denen sekundärer Natur gut abgrenzen. Zu den ersteren gehört die Ausbildung tuberkulösen Granulationsgewebes, des Tuberkels; bei Meerschweinchen meist in wenig typischer Form vorkommend. So fehlen vielfach Riesenzellen oder sie treten in atypischer Form ähnlich dem Sternberg'schen Typus besonders in den Lymphknoten auf. Diesem Granulationsgewebe geht als erstes Zeichen einer Reizantwort des Gewebes auf Haften von Tuberkelbazillen Anhäufungen großer, heller Zellen voraus. Und zwar finden sie sich in der Leber als kleinste, intracapilläre Herde; in der Milz als rundliche Zellhaufen gleicher Art in Angrenzung an Follikel und in den Sinus, sowie in der Lunge interalveolär zur

Verdickung der Septen beitragend und auch in der Alveolarlichtung selbst (Pagel, Schwartz). Leber, Milz und Lunge sind die am frühesten und stärksten befallenen Organe. Die exsudative Komponente der tuberkulösen Entzündung tritt beim Meerschweinchen ganz zurück.

Als sekundäre Gewebsreaktion sind zu nennen Verkäsung, Bindegewebsneubildung und perifokale Entzündung. Dabei ist zu bemerken, daß die Neubildung von Bindegewebe beim Meerschweinchen weitaus im Vordergrunde steht. Abgesehen von einer oft nicht geringen Verkäsung der Primärkomplexherde im Hiluslymphknoten und dem Primitivherd in der Lunge kann es zu einer imposanten Leberzirrhose, verbunden mit einer durch die Pfortaderstauung bedingten, unspezifischen Milzfibrose, sowie zu hochgradiger Fibrose in der Lunge und den Lymphknoten kommen; im Gegensatz zur menschlichen Tuberkulose, wo die Verkäsung die Bindegewebsneubildung übertrifft. Einschmelzung und Kavernenbildung sind selten im Bilde der Meerschweinchentuberkulose. — Die perifokalen Entzündungserscheinungen sind stets nachzuweisen in Form eines desquamativen Katarrhs um die tuberkulösen Herde.

Als besondere Art von Veränderungen, die in der Lunge am klarsten zutage treten, sind noch zu nennen die Erscheinungen der Kreislaufstörungen bei hochallergischen Tieren. Es sind dies mehr oder minder diffus-flächenhaft ausgebreitete Anschoppungen und Blutungen, sowie dichte Rundzellenmäntel um Gefäße und Bronchien, wie sie in reinster Form beim Tuberkulinschock gesehen werden. Gefäßwandveränderungen sowohl an Venen als auch an Arterien, spezifischer und unspezifischer Natur gehören zum Bilde fortgeschrittener Stadien der experimentellen Tuberkulose.

Hinsichtlich der Ausbreitung der Tuberkulose stehen hämatogene und lymphogene Aussaat im Vordergrund, während Kanalweg und Ausbreitung per constinuitatem als die selteneren Formen des Weiterschreitens der Tuberkulose im Organismus zu nennen sind.

II. Versuchsanordnung.

Zu dem vorliegenden Versuch wurden 10 Meerschweinchen angesetzt, von denen 6 Tiere zur Behandlung mit Atropin, 4 Tiere als Kontrollen bestimmt wurden. Das Gewicht der Atropintiere betrug im Mittel etwa 550 gr, während es bei den 4 Kontrollen um 400 gr schwankte. Ich erwähne das Gewicht, weil sich am Ende des Versuchs ein deutlicher Unterschied herausstellte zwischen behandelten und nicht behandelten Tieren; natürlich unter Berücksichtigung des Gewichtsunterschiedes zu Beginn des Experimentes. — Um eine bereits bestehende Spontantuberkulose auszuschließen erhielten alle Tiere am 21. 6. 37 0,1 ccm Koch'sches Alttuberkulin 1 : 1000 einer

wäßrigen Lösung intrakutan in die Bauchhaut. Die Infektionsstelle blieb nach 2 und weiteren Tagen unverändert und somit verlief die Probe negativ.

Es wurden dann alle Tiere am 23. 6. 37 mit 0,1 ccm einer Tuberkelbazillenaufschwemmung infiziert, die 0,0002 mg Tuberkelbazillen enthielt und zwar erfolgte die Einverleibung der Koch'schen Bazillen bei 9 Tieren intrapulmonal in die rechte Lunge, bei einem Tier, und zwar bei der Kontrolle Nr. 188 cutan in die rechte Brustseite zwecks alsbaldiger Prüfung der Wirksamkeit der verwendeten Tuberkelbazillen-Aufschwemmung. Bis zum 15. Tage nach der Infektion blieb eine lokale Reaktion an der cutanen Infektionsstelle aus. Erst vom 16. Tag an entwickelte sich unter Rötung der umgebenden Hautstelle ein derbes, gelbliches Knötchen, das etwa bis Erbsengröße gedieh, um sich dann über ein kleines Geschwür zu einem derben Infiltrat mit zentralem Schorf weiter zu entwickeln. — Infolge der mengenmäßig geringen Infektion zeigten die Tiere äußerlich keine Änderung ihres Verhaltens.

Am gleichen Tage, an dem die Infektion erfolgte, begann die Behandlung der 6 Tiere mit Atropin. Als Indikator für das Vorhandensein einer Atropinwirkung wurde die Reaktion der Pupillen gewählt, die zwar schwer, aber einwandfrei festzustellen war. Die Feststellung einer Änderung der Pupillen gelang am besten an einem Albino. Reagierte die Pupille vor der ersten Atropininjektion und bei den Kontrolltieren prompt auf Lichteinfall bei einer Breite der Iris von etwa ½ mm, so wurde sie bald nach der Atropininjektion lichtstarr und maximal weit dadurch, daß die Iris bis auf einen feinen Saum zurückgezogen war. Da es hinsichtlich einer Beeinflussung in dem von uns erstrebten Sinne wichtig erschien, die Tiere unter einer Daueratropinwirkung zu halten, so erwies es sich als notwendig, eine tägliche Atropininjektion zu verabfolgen. Um diese tägliche Spritze bei dem kleinen Versuchstier zu vermeiden, wurde ein Vorversuch eingeleitet mit Atropin-Durant der Firma I.G. Farben-Industrie, Ludwigshafen, zwecks Setzung eines Atropin-Depots. Wir begannen mit kleinen Dosen — einem halben Röhrchen des Medikamentes — und zwar 0,9 ccm mit 0,01 Atropin sulfuric. intramuskulär paravertebral. Geprüft an der Pupillenreaktion wurde zwar eine Wirkungsdauer von 3—4 Tagen erzielt; doch zeigte es sich bald, daß einmal die zur Injektion des pastenartigen Medikamentes notwendige Nadel zu dick war für das kleine Versuchstier, zum anderen die Resorption der zähen Masse zu langsam erfolgte. Es kam bei einem Tier noch nach Wochen zur Bildung eines Abszesses an der Injektionsstelle. Es wurde deshalb dieser kurze Vorversuch abgebrochen, und die 6 Tiere erhielten vom 23. 6. ab täglich 0,5 ccm einer wäßrigen, anfangs 2%igen Lösung Atropinum sulfuric. subcutan; später die gleiche Menge einer 3%igen Lösung. Es betrug

demnach die täglich verabfolgte Atropinmenge zu Beginn 0,01 gr Atropinum sulfuric. und später, von der 2. Behandlungswoche ab, 0,015 gr des Medikamentes. In kurzen Abständen wurde die Pupillenreaktion vor und nach der immer zu gleicher Tageszeit stattfindenden Injektion geprüft, um festzustellen, ob die verabfolgte Atropinmenge sich auch im weiteren Verlauf des Versuches als ausreichend erwies. Eine Gewöhnung trat indessen nicht ein, wie dies aus der Pupillenreaktion hervorging, so daß sich eine Steigerung der Menge oder Konzentration der täglichen Atropininjektion erübrigte.

Verlauf:

Im Laufe des Versuches gingen von den 10 Tieren spontan 4 Tiere ein, davon 3 Atropintiere und eine Kontrolle. Und zwar wurde das Atropintier Nr. 152 12 Tage, Atropintier Nr. 145 53 Tage, sowie die Kontrolle Nr. 187 und Atropintier Nr. 151 69 Tage nach der Infektion tot aufgefunden. Die übrigen Tiere, die, wie die Sektion ergab, alle an einer generalisierten Tuberkulose litten, zeigten bis zum Abschluß des 12 Wochen dauernden Versuches kein äußerlich auffallendes Verhalten: Sie blieben freßlustig und lebhaft in den Bewegungen. Dabei wiesen die mit Atropin behandelten Tiere deutlich einen guten Ernährungszustand auf, gegenüber den Kontrolltieren, deren geringe Gewichtszunahme auf Konto des bei Beginn des Versuchs noch nicht abgeschlossenen Längenwachstums zu setzen war. 20 Tage nach der Infektion wurde eine 2. Tuberkulininjektion bei den 9 überlebenden Tieren gemacht — sie erhielten je 0,1 ccm Alttuberkulin einer Verdünnung 1 : 1000 und 1:100 intracutan in die linke und rechte Bauchseite. Der Ausfall der Probe war jetzt bei allen Tieren stark positiv, indem sich 48 Stunden nach der Injektion lokale Rötung und Schwellung bei sonst wenig verändertem Allgemeinzustand zeigte.

Gegen Ende des Versuches wurde unter langsamer Steigerung der Konzentration und Menge eine Tuberkulinisierung aller überlebender Tiere vorgenommen. Die Tuberkulinisierung erfolgte, um auf diese Weise einen deutlicheren Unterschied im Auftreten exsudativer Vorgänge bei behandelten und unbehandelten Tieren zu erzeugen. Die volle Zahl von 6 Injektionen Alttuberkulin, die in Abständen von 3—4 Tagen verabfolgt wurde, erhielten 6 Tiere, während ein Atropintier einen Tag vor Beginn der Tuberkulinisierung und 2 Tiere — ein Atropintier und eine Kontrolle — einen Tag nach der 5. Injektion eingingen. Ein Unterschied im Verhalten der Atropintiere gegenüber den Kontrollen ergab sich während der Tuberkulinisierung insofern, als sich nach der 3. Injektion von 0,1 ccm einer Alttuberkulinlösung 1 : 50 intracutan bei 2 Atropintieren und 3 Kontrollen am 3. Tage das Arthus'sche Phänomen

zeigte, wobei die Nekrosen bei den Kontrollen ausgedehnter erschienen, ebenso wie die vorausgegangene lokale Rötung und Schwellung eine stärkere gewesen war. Das Kontrolltier Nr. 187 reagierte auf dieselbe Injektion nur ganz schwach, war stark abgemagert, so daß im Gegensatz zu den hyperergisch reagierenden, oben genannten 5 Tieren, bei diesem eine negativ anergische Reaktion zu vermerken war. Bei der folgenden 4. und 5. Tuberkulininjektion, die zwecks Vermeidung von Nekrosen subcutan appliziert wurden, kam es bei allen Tieren zu einer lokalen Rötung und Schwellung ohne wesentlichen Unterschied zwischen behandelten und nichtbehandelten Tieren. Auch nahm die lokale Reaktion trotz Steigerung von Konzentration und Menge des Tuberkulins bei diesen beiden Injektionen mehr und mehr ab. Nur bei der letzten Injektion von 1 ccm einer Alttuberkulinlösung 1 : 10 waren lokale Rötung und Schwellung bei den Kontrolltieren wieder deutlich stärker als bei den mit Atropin behandelten Meerschweinchen.

Nach etwa einvierteljähriger Dauer wurde der Versuch durch Tötung der 6 überlebenden Tiere und zwar von 3 behandelten und 3 Kontrollen beendet, und die Sektion aller am gleichen Tage durch Nackenschlag getöteten Tiere vorgenommen. Auch am Ende des Versuches erschienen die Atropintiere in einem besseren körperlichen Zustand als die nichtbehandelten Meerschweinchen. Bei den ersteren war eine Gewichtszunahme von 40 gr im Mittel festzustellen, während die Kontrollen eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 20 gr zeigten; wobei das Längenwachstum der bei Beginn des Versuchs noch jungen unausgewachsenen Kontrolltieren in Rechnung zu setzen ist.

III. Pathologisch-anatomischer und histologischer Befund bei der Sektion.

Im folgenden soll über den makroskopischen und histologischen Befund der Versuchstiere berichtet werden und zwar in der Reihenfolge, wie die Tiere spontan ad exitum kamen bzw. wie sie getötet wurden. Die Vergleichsmöglichkeiten zwischen behandelten und nichtbehandelten Meerschweinchen hinsichtlich der ausgebildeten Krankheitsprozesse und deren Verhalten sind insofern günstig, als außer 2 nacheinander gestorbenen Atropintieren ein behandeltes und ein unbehandeltes Tier am gleichen Tage tot aufgefunden wurden, und 3 Atropintiere und 3 Kontrollen am gleichen Tag getötet wurden.

Für die wichtigere histologische Untersuchung wurden von den Organen Leber, Milz, Herzmuskel, Nieren und Nebennieren sowie von den cervikalen, axillaren, paraortalen und inguinalen Lymphknoten Gefrierschnitte angefertigt und mit Hämatoxilin-Eosin, fer-

ner auf Fett und Tuberkelbazillen gefärbt: Von Lunge und Hiluslymphknoten wurden Paraffinschnitte angefertigt, bei denen zur Kernfärbung ebenfalls Hämatoxilin-Eosin und zur Darstellung neugebildeten Bindegewebes und evtl. Gefäßveränderungen Elastin-van-Gieson-Färbung verwendet wurde. Wie bei den Gefrierschnitten wurden auch bei den Paraffinschnitten die Tuberkelbazillen nach der Ziehl-Neelsen'schen Methode dargestellt.

Atropintier Nr. 152 wurde am 3. 7., 12 Tage nach der intrapulmonalen Infektion der rechten Brustseite tot aufgefunden ohne, außer einer stärkeren Kurzatmigkeit, während des Lebens deutliche Zeichen eines nahe bevorstehenden Exitus dargeboten zu haben.

Makroskopischer Befund:

Tier in gutem E.Z. Gewicht 650 gr wie bei Beginn des Versuchs.
Lungen: lufthaltig, leicht, weich. Pleuritis links.
Hiluslymphknoten: u. rechtsseitiger tracheobronchialer Lymphknoten vergrößert.
Herzbeutel: einzelne grauweiße Knötchen.
Übrige Organe: o. B.

Mikroskopischer Befund:

Lungen: dieses Tieres zeigen die frühen Veränderungen einer Erstinfektion.
Li. Lunge: milde Alveolitis, perivaskulärer Tuberkel im Oberlappen. Hochgradige Hyperämie und Blutaustritte in die Alveolen und das Interstitium. Rundzelleninfiltrationen um die Gefäße.
Re. Lunge: reichlich Exsudat mit Alveolarmakrophagen in den Alveolen, zellig verdickte Alveolarsepten, Hyperämie, Blutaustritte, Rundzellinfiltrate wie links.
Hiluslymphknoten: starke Wucherung des Retikulums und der Sinusendothelien.
Paratracheale Lymphknoten: Hyperplasie ohne spezifische Veränderungen.
Leber: Stauung.
Milz: follikuläre Hyperplasie.
Herzbeutel: diffuse Zellwucherung.
Herzmuskel, Nieren und Nebennieren: o. B.
Bazillenbefund: im paratrachealen Lymphknoten Anordnung der Tuberkelbazillen in Zöpfen; in Lunge und Hiluslymphknoten nur vereinzelt. Bakterielle Untersuchung der Milz ergab Tuberkelbazillen stark positiv.

Zusammenfassung:

Bei diesem, 12 Tage nach der Infektion spontan eingegangenen, Atropintier handelt es sich offenbar um eine hochgradige Überempfindlichkeitsreaktion, wobei nur die allerersten Anfänge einer

specifischen Gewebsreaktion (perivaskulärer Tuberkel im li. Lungenoberlappen) festzustellen waren. Der Tod erfolgte demnach im Zustand hochgradiger, histologisch-unspecifischer Überempfindlichkeit infolge schwerer Kreislaufstörungen, als deren Substrat die starke Hyperämie und ausgedehnten Blutaustritte in der Lunge anzusehen sind, die den Erstickungstod zur Folge hatten. Die reichlichen Tuberkelbazillenbefunde in den Bronchiallymphknoten und der Milz, sowie in der Lunge und den Hiluslymphknoten zeigen die Haftung der Infektion bei starker Vermehrung und Verschleppung der Erreger.

Die Auswertung des Befundes soll wegen einer gewissen Analogie mit dem des nächstfolgenden Tieres mit diesem zusammen erfolgen.

Atropintier Nr. 145 befand sich in schlechtem Ernährungszustand. Es wurde 53 Tage nach der Infektion tot aufgefunden.

Makroskopischer Befund:

Gewicht zu Beginn und zum Schluß des Versuches 620/390 gr.

Lunge re.: Mittellappen fast völlig infiltriert (Sitz des Primäraffektes nach intrapulmonaler Infektion der re. Lunge). Auch der Lobus inf. med. und der Lobus acc. sind hochgradig verändert, derb, hepatisiert. Die übrigen Lungenabschnitte weisen vereinzelte grau-weiße Herdchen auf. Die li. Lunge ist dreilappig.

Hiluslymphknoten und die des Halses, der Achselhöhle und des Bauches sind vergrößert, sehr derb und von gelblicher Schnittfläche.

Leber: vergrößert, von derber Konsistenz. An Ober- und Schnittfläche zahlreiche, bis linsengroße, graugelbliche Knötchen und feine, grauweiße Stränge.

Milz: um das 3½fache gegenüber dem Normalen (0,6 gr) vergrößert, von sehr derber Konsistenz. Partielle Perisplenitis. Dichte Aussaat grauweißer Herdchen verschiedener Größe über Ober- und Schnittfläche. Übrige Organe makroskopisch unverändert.

Mikroskopischer Befund:

Li. Lunge: im ganzen gering verändert, produktive Alveolitis mit ziemlich weit zerstreuter Herdbildung, ganz vereinzelte Nekrosen mit Leukozyteneinwanderung. Riesenzellenbildung vom Langhans'schen Typus sehr spärlich. Vereinzelte subpleurale Tuberkel ohne jede erkennbare Fibrinausscheidung, somit die Pleura völlig frei. An vereinzelten Stellen perifokale Entzündungen in Form eines desquamativen Katarrhs. Im Ober- und Mittellappen ist die vorwiegend perivaskuläre und peribronchiale Lage der Herde hervorzuheben. Reichlich

Gefäßveränderungen in Form einer Thrombarteriitis, sowie einer organisierten Thrombose einer Lungenarterie; ferner eine frische, histologisch unspezifische Obliteration einer Lungenvene und eine deutliche Panphlebitis pulmonalis einer hilusnahen Vene.

Re. Lunge: im Ober- und Mittellappen große konfluierende, produktiv-alveolitische Infiltrate mit perifokalem, desquamativem Katarrh. Ausgedehnte, unregelmäßig begrenzte Nekrosen mit Leukozyteneinwanderung und an einer Stelle eine kleine, abscedierende Erweichung. Geringe, organisierte pleuritische Auflagerungen im Bereich pleuranaher Nekrosen. Typische Tuberkel fast keine vorhanden; Riesenzellen nur sehr spärlich. Offenbar ist in diesen Schnitten die Stelle des Primäraffektes getroffen, da noch zwei weitere Präparate derselben Lungenlappen wohl ein ähnliches Bild, jedoch ohne Einschmelzung und fast ohne Nekrosen bieten. Der re. Unterlappen bot außer einer Thrombose einer größeren Lungenvene einen ähnlichen Befund.

Lobus inf. med. und Lobus acc.: ausgedehte konfluierende, produktive Alveolitis mit vereinzelten leukozytären Nekrosen und einer kleinen Einschmelzung, die schon eine fibröse Abkapselung erkennen läßt. Abgesehen von kubischer Umwandlung des Alveolarepithels findet sich ein Bezirk vom Typus eines Bronchialadenoms mit hochkubischem, teilweise zylindrischem Epithel und papillären Bildungen. Keine Gefäßveränderungen.

Lymphknoten: ausgedehnte, konfluierende, produktiv-käsige Herde. In den cervikalen, axillaren und paraortalen Lymphknoten nur kleine Nekrosen. Im Hiluslymphknoten dagegen ausgedehnte, konfluierende Verkäsungen mit Marmorierung durch bänderartige Kerntrümmerzonen. Die Verkäsung reicht bis zur Drüsenkapsel. Produktive Periadenitis.

Leber: reichlich tuberkulöses Granulationsgewebe mit Bindegewebsneubildung im Bereich der Glisson'schen Kapsel und vereinzelt auch in der Umgebung der Lebervenen. Nur geringgradige Leberzellnekrosen, Läppchenumbau und Gallengangswucherungen. An einer Stelle Intimatuberkel einer Lebervene.

Milz: Konfluierende Einlagerungen epitheloiden Granulationsgewebes mit nur kleinen, jedoch kerntrümmerreichen Nekrosen und nur geringer Leukozyteneinwanderung. Zahl der Langhans'schen Riesenzellen gering. In den Außenzonen der Herde vereinzelte Blutungen.

Nieren: Stauung.

Herzmuskel und Nebennieren: o. B.

Bazillenbefund: in der Milz und den Lymphknoten fanden sich Koch'sche Stäbchen vereinzelt oder zu zweien, am Rande der Nekrosen und auch im epitheloiden Granulationsgewebe liegend. In der Lunge gelang der Nachweis von Tuberkelbazillen trotz Anwendung verschiedener Färbemethoden nicht.

Zusammenfassung:

In einem Zeitraum von 53 Tagen nach der Infektion hat sich bei Atropintier Nr. 145 eine generalisierte Tuberkulose entwickelt, wobei die Leber das Bild einer tuberkulösen Zirrhose bietet und auch das Milzparenchym eine weitgehende Umwandlung durch epitheloides Granulationsgewebe erfahren hat. Im Vordergrund stehen hierbei histologisch-unspezifische Gefäßwandveränderungen besonders in der Lunge (Thrombarteriitis und Thrombophlebitis pulmonalis), die als Zeichen einer hochgradigen Hyperergie aufzufassen sind. Demnach ist der Tod dieses Tieres weniger infolge der Ausdehnung der tuberkulösen Krankheitsprozesse als vielmehr infolge der Entwicklung einer starken Überempfindlichkeit eingetreten.

Auswertung der Befunde von Atropintier Nr. 152 und Nr. 145:

Als Todesursache muß bei beiden Tieren die Entwicklung einer starken Hyperergie angesehen werden,di e sich bei Tier Nr. 152 in imposanten Überempfindlichkeitserscheinungen von Seiten des Kreislaufs äußert, bei Tier Nr. 145 mit schweren Gefäßwandveränderungen einhergeht. Hervorgehoben werden muß hierbei, daß diese beiden Tiere keinerlei Reiztuberkulindosen bekommen haben. Die Überempfindlichkeitsreaktion hat sich völlig spontan entwickelt und kann weder durch Tuberkulinisierung noch durch eine Reinfektion — auch nicht durch eine fiktive, endogene Reinfektion — erklärt werden. Eine Beeinflussung der hyperergischen Vorgänge durch die Atropinisierung hat nicht stattgefunden.

Inwieweit man beim Atropintier Nr. 145 von einem Einfluß des Atropins auf die gesteigerte Neigung zur Bindegewebsneubildung in Leber und Milz und die bindegewebige Abgrenzung der Nekrosen und kleinen Einschmelzungsherde in der Lunge und im Hiluslymphknoten sprechen kann, ist schwer zu entscheiden, da ein Kontrolltier gleichen Krankheitsalters fehlt und dies deshalb nur in der Gesamtbewertung des Versuchs möglich sein wird.

Atropintier Nr. 181 und Kontrolle Nr. 187.

Gute Vergleichsmöglichkeiten boten 2 Meerschweinchen, die am gleichen Tage und zwar 69 Tage nach der Infektion tot aufgefunden wurden. Es handelt sich um das Atropintier Nr. 181 und die Kontrolle Nr. 187.

Makroskopischer Befund:

Beide Tiere sind stark abgemagert. Das Kontrolltier befindet sich jedoch in einem deutlich schlechteren A.Z. Gewichte zu Beginn

und Ende des Versuchs: Atropintier 430/490 gr, Kontrolle 360/390 gr.

Lungen: bei beiden Tieren groß, schwer, Ober- und Schnittfläche mit disseminierten, kleinen, graugelben Herden bedeckt.

Lymphknoten: des Hilus sowie die substernal und paraortal gelegenen sind bei der Kontrolle größer als beim behandelten Tier. Bei beiden Tieren derb und von grauweißer, homogener Schnittfläche.

Leber: beider Tiere nicht vergrößert, mit nur einzelnen, grauweißen Knötchen.

Milz: Gewicht derjenigen des Atropintieres 3 gr, der Kontrolle 5,5 gr. Bei beiden jedoch eine gleich dichte Aussaat der gelblichen Herdchen verschiedener Größe über Ober- u. Schnittfläche.

Herzmuskel, Nieren und Nebennieren: bei beiden Tieren unverändert.

Mikroskopischer Befund:

I. Lungen des Atropintieres: Re. Lunge: vor allem im re. Unterlappen ausgedehnte, alveolitische Infiltration mit zahlreichen Verkäsungen und einer leukozytären Einschmelzung (Primäraffekt). Überall beträchtliche Faserbildung der alveolitisch veränderten Bezirke und eine sehr deutliche Wandfibrose des Erweichungsherdes. Typische Tuberkel und Riesenzellen fehlen. Im re. Mittel- und Oberlappen mehr einzeln liegende, knotig-tuberkulöse Infiltrate mit ganz geringer, beginnender, zentraler Verkäsung und ebenfalls starker Faserbildung. Vereinzelte, etwas typischer gebaute Pleuratuberkel. Desquamative, perifokale Entzündung nur mäßig ausgedehnt. Ferner eine vielfach leukozytäre, ulceröse Bronchitis.

Li. Lunge: fast völliges Fehlen der Verkäsungen und Erweichungsherde bei sonst gleichem Befund einer ausgedehnten konfluierenden, produktiven Alveolitis. Hochgradige Hyperämie des Lungengewebes im li. Unterlappen.

II. Lunge des Kontrolltieres: zahlreiche, produktiv-alveolitische Infiltrate von unregelmäßiger Begrenzung: Die z. T. kleinen, jedoch sehr zahlreichen Nekrosen sind diffuser über die ganze Lunge verteilt. Die kleinen, leukozytären Erweichungen zeigen nur andeutungsweise Kapselbildung. Im rechten Oberlappen ein bronchektatischer Hohlraum inmitten eines Infiltrates. Die bronchialen Veränderungen gehen teils mit Wandzerstörung, teils mit beginnender Obliteration der Bronchien einher.

Lymphknoten: bei beiden Tieren ausgesprochene, produktive, fibroplastische Umwandlung fast des gesamten lymphati-

schen Gewebes. Doch glaubt man bei dem Atropintier eine stärkere Faserbildung im Epitheloidzellgewebe, sowie eine breitere und schärfere fibröse Abkapselung der Absceßhöhlen feststellen zu können als bei der Kontrolle. Ausbildung der Nekrosen beim Atropintier eine geringere. Auffallend bei beiden Tieren die Ausbildung atypischer Riesenzellen gerade in den Lymphknoten. Die Art der Kernverklumpung läßt an Sternberg'sche Riesenzellen denken. Sie fallen bei gleicher Lokalisation auch bei den übrigen Tieren immer wieder auf, und werden auch von Pagel beschrieben.

Leber: Epitheloidzellenansammlung: beim Atropintier im Gewebe der Glisson'schen Kapsel, bei der Kontrolle auffallend um die Gallengänge angeordnet. Beim Atropintier kleinere Intimatuberkel einer Lebervene von gleichem Aufbau wie die übrigen Gewebseinlagerungen und diffuse Verfettung der Leberzellen besonders im Bereich der Lebervenen. Bei der Kontrolle keine Gefäßveränderungen, mäßige Verfettung der Leberzellen.

Milz: beim Atropintier großer Blutreichtum und Schwellung und Abstoßung der Sinusendothelien; auffallend starke Faserbildung in den zahlreichen, konfluierten Tuberkeln bei fast völlig fehlender Nekrose. Bei der Kontrolle: die fibröse Umwandlung des epitheloiden Granulationsgewebes tritt ziemlich zurück. Die zahlreichen, kleinen Epitheloidzellentuberkel zeigen kleine, zentrale Nekrosen.

Herzmuskel: bei beiden Tieren übereinstimmende Veränderungen in Form vereinzelter, perivaskulärer und interstitieller Rundzelleninfiltrate und feinstäubiger Verfettung der Herzmuskelfasern.

Nieren beim Atropintier: vereinzelte, kleine Rundzellenansammlungen in der Rinde.

Bei der Kontrolle: vereinzelte Epitheloidzellentuberkel von ziemlich geordnetem Bau, sowohl in der Rinde als auch im Bereich einzelner Glomeruli.

Nebennieren: der beiden Tiere o. B.

Bazillenbefund: in der Milz der Kontrolle sehr viel reichlicher als beim behandelten Tier. In den übrigen Organen bestand hinsichtlich der Menge und Lokalisation der nachgewiesenen Koch'schen Stäbchen Übereinstimmung bei beiden Tieren. So konnten sie besonders in den Hiluslymphknoten und zwar in der Wand der Absceßhöhlen, sowie im Detritus innerhalb der Höhlen in großer Menge nachgewiesen werden.

Zusammenfassung:

Bei etwa gleichem Grad der Ausdehnung der tuberkulösen Prozesse in den befallenen Organen beider Tiere ist die Art der Krankheitserscheinungen eine deutlich andere. So tritt die exsudative Komponente beim Atropintier auffallend zurück, um einer erhöhten Tendenz zur Faserbildung innerhalb der alveolitischen Epitheloidzellenwucherungen und innerhalb der abkapselnden Epitheloidzellenwälle um die kleinen Nekrosen Raum zu geben. Statt dessen ist bei der Kontrolle die Begrenzung der Infiltrate unregelmäßiger und die Zahl der Nekrosen größer und diffuser (besonders deutlich im Lungenbefund). Auffallend ist ferner das völlige Freisein der Leber beider Tiere von spezifisch tuberkulösen Krankheitserscheinungen. Dabei zeigt die Leber des Atropintieres neben einer Gefäßwandreaktion in Form eines Venentuberkels diffuse Verfettung besonders im Bereich der Lebervenen, was den Gedanken an eine Leberparenchymschädigung durch Atropin aufkommen läßt. Der Tod beider Tiere ist offenbar zurückzuführen auf die fortgeschrittene Lungentuberkulose, die unter weitgehender Einengung der Atmungsfläche eine ausreichende Ventilation der Lunge nicht mehr zuließ.

Auswertung.

In Anbetracht der deutlichen Unterschiede in den Krankheitsbefunden der beiden, unter sonst gleichen Lebensbedingungen gehaltenen und am gleichen Tage ad exitum gekommenen Tiere läßt sich feststellen, daß bei dem mit Atropin behandelten Tier eine gesteigerte Neigung zur Neubildung von Bindegewebe bei fast völligem Zurücktreten der Nekrosen vorhanden ist.

Handelt es sich bei den bisher besprochenen Meerschweinchen um spontan ad exitum gekommene Tiere, so wurden die übrigen 6 Tiere und zwar 3 behandelte und 3 unbehandelte unter Beendigung des Versuches am gleichen Tage und zwar 84 Tage nach der Infektion durch Nackenschlag getötet und seziert. Um eine mehrfache Wiederholung der Befundschilderung zu vermeiden, soll das Untersuchungsergebnis der 3 Atropintiere genau beschrieben werden, während aus dem Befund der unbehandelten Meerschweinchen die Abweichungen von den behandelten vergleichend besprochen werden sollen.

Das zuerst untersuchte **Atropintier Nr. 169** bot während des Lebens insofern noch einen besonderen Befund, als es etwa 3 Wochen nach der Infektion stark abmagerte. Der Gedanke an eine primäre Kachexie, wie sie bei Meerschweinchen infolge eines tuberkulösen Infektes vorkommt, ohne daß starke, tuberkulöse Organveränderungen auftreten, lag nahe. Der weitere Verlauf bestätigte jedoch diese Annahme nicht, da einmal die am **12.7.** verab-

folgte Tuberkulininjektion stark positiv war, und zum anderen sich das Tier bei unveränderter Behandlung im Laufe der folgenden Wochen sichtlich erholte.

Makroskopischer Befund:

Ausgesprochen guter E.Z. mit reichlicher Fettentwicklung im Abdomen. Gewicht zu Beginn und am Schluß des Versuchs 640/680 g.

Lunge: vergrößert, schwer, offenbar kaum mehr lufthaltig mit diffuser Aussaat dichtstehender, grau-gelber Herdchen von verschiedener Größe über Ober- und Schnittfläche.

Hiluslymphknoten: kirschgroß, sehr derb, von weiß-gelber homogener Schnittfläche mit kleinsten Erweichungsherden.

Paraortaler Lymphknoten: etwa erbsengroß, ebenfalls derb, weis-grau.

Leber und Milz: nicht vergrößert, nur vereinzelte kleine, grauglasige Knötchen an Ober- und Schnittfläche.

Herzmuskel, Nieren und Nebennieren: völlig unverändert.

Mikroskopischer Befund:

Re. Lunge: Veränderungen bei Erstinfektion: im Unterlappen konfluiertes, alveolitisches Infiltrat mit unregelmäßig begrenzter Nekrose auf offenbar faseriger Grundlage. Im re. Mittel- und Oberlappen kleine, produktiv-alveolitische Infiltrate mit fortgeschrittener Bindegewebsneubildung und kaum merkbarer Verkäsung. Umschriebene, fibrinöse, größtenteils organisierte Pleuritis, desquamative Bronchitis.

Li. Lunge

1. ältere Veränderungen. Ältere, sehr ausgedehnte, konfluierte, alveolitische Infiltrate, kenntlich an der Bindegewebsneubildung mit nur kleinen, zentralen Nekrosen.

2. frische Veränderungen: frische, produktiv-alveolitische Bezirke; sie sind gekennzeichnet durch verdickte Septen, Zellreichtum und Fehlen jeglicher Faserbildung.

Lobus inf. med. und Lobus acc.: weitgehend infiltriert bei fortgeschrittener Fibrose und fast fehlender Nekrose. In der ganzen Lunge nur wenig perifokale Entzündung.

Lymphknoten des Hilus und paraortal gelegene: produktiv-zirrhotische Herde von diffuser Ausdehnung über den ganzen Lymphknoten. Wenig Riesenzellen, die den Sternberg'schen ähnlich sind.

Im Hiluslymphknoten Absceßbildung bei guter Abkapselung. Im paraortalen Lymphknoten eine kleine, zentrale, kernarme Nekrose, die verfettet ist.

Leber: gleichmäßige Verfettung der Leberzellen. Vereinzelte, kleine Epitheloidzellentuberkel vor allem in der Umgebung der Pfortaderäste mit starker Rundzelleninfiltration, ohne Nekrose.

Milz: Besonders ins Auge fallend die Reduktion des lymphatischen Gewebes bei weiten Sinus und deutlich fibröser Versteifung der Sinuswände. Zahlreiche, innerhalb der Sinus gelegene Langhans'sche Riesenzellen und vereinzelte Megakariozyten. Nur vereinzelte Epitheloidzellentuberkel mit Faserbildung, wenig Riesenzellen und ohne Nekrosen.

Herzmuskel: kleiner nur mikroskopisch erkennbarer, subepikardialer Tuberkel mit kleinen Riesenzellen ohne Nekrose. Endarteriitis einer kleinen Arterie.

Nieren und Nebennieren: o. B.

Bazillenbefund: nur spärlich im Hilus und im paraortalen Lymphknoten.

Zusammenfassung:

Bei **Atropintier Nr. 169** ist die Ausbildung der tuberkulösen Krankheitsprozesse fast nur auf Lunge und regionäre Lymphknoten beschränkt. Als Zeichen der Generalisation waren lediglich mikroskopisch Tuberkel in Leber, Milz und Herzmuskel nachzuweisen. Trotz bestehender Generalisation sind die Nieren unverändert, wonach der bekannte Gewebswiderstand dieses Organs nicht nur bei subcutaner und intraperitonealer Infektion nach Pagel, sondern auch nach intrapulmonaler Einverleibung von Tuberkelbazillen fortbesteht.

Bei den sehr ausgedehnten Lungenveränderungen stehen deutlich ältere und frische tuberkulöse Prozesse nebeneinander, ferner sind frische Überempfindlichkeitserscheinungen vorhanden, die den Ablauf der Tuberkulose in Schüben dartun. Dabei ist für die überall in schmaler Randzone vorhandene, perifokale Entzündung nur wenig Raum geblieben.

Leber und Milz zeigen neben ganz geringfügigen, tuberkulösen Herdchen vor allem Gefäßwandveränderungen und Kreislaufstörungen — letztere in der Milz stark ausgeprägt — die auf nicht unbedeutende hyperergische Vorgänge hinweisen. Trotz schwerster Lungentuberkulose sind die Nieren unverändert, wonach der bekannte Gewebswiderstand des Organs nicht nur bei subcutaner und intraperitonealer Infektion nach Pagel, sondern auch nach intrapulmonaler Einverleibung von Tuberkelbazillen fortbesteht. Die Bewertung der Unterschiede im anatomischen Befund in ihren Beziehungen zur Atropinbehandlung soll weiter unten nach Darstellung der Befunde bei den anderen Tieren besprochen werden.

Atropintier Nr. 182, getötet 84 Tage nach der Infektion.

Makroskopischer Befund. Tier in mittlerem E.Z. Gewicht bei Beginn und am Schluß des Versuchs 500/550 g.

Lungen: groß, schwer, anscheinend kaum mehr lufthaltig, an Ober- und Schnittfläche diffus verstreute, gelbliche Knötchen von wechselnder Größe.

Lymphknoten, und zwar hilärer, cervikaler und paraortaler stark vergrößert, sehr derb, auf dem Durchschnitt von grauweißer Farbe.

Leber: stark vergrößert, nimmt fast die Hälfte des Bauchraumes ein, von grau-brauner Farbe und mittelfester Konsistenz. Mit zahlreichen, verschieden großen, gelblichen und grau-weißen Knötchen an Ober- und Schnittfläche.

Milz: Gewicht 7 gr statt 0,6 im Mittel, von fester Konsistenz, ebenfalls an Ober- und Schnittfläche dicht bedeckt mit gelben und grauen Knötchen.

Herz, Nieren und Nebennieren: o.B.

Mikroskopischer Befund:

Re. Lunge: zahlreiche, kleinere und größere, teils konfluierte, herdförmige Infiltrate von alveolitischem Charakter teils mit zentraler Faserbildung mit nur vereinzelten, kleinsten Nekrosen, teils bereits mit Hyalinose. In der Peripherie der Herde stellenweise beträchtliche Rundzellenansammlung besonders um die Gefäße. In vereinzelten Bezirken, besonders des re. Unterlappens, hochgradige Hyperämie des Lungengewebes mit Blutung in die Alveolen und das Interstitium. Innerhalb der Herde neben zahlreichen freien Gefäßen auch endophlebitisch verschlossene Venen mit Langhans'schen Riesenzellen. Mäßige, perifokale Entzündung: desquamative Bronchitis.

Li. Lunge: Befund weicht nur wenig von dem der re. Lunge ab. Außer einzelliegenden, auch streifig konfluierte Infiltrate. Im Unterlappen außerdem noch große subpleurale, fibröse und zentral nur ganz gering nekrotische Knoten mit beträchtlicher fibroplastischer Pleuritis.

Lobus inf. med. und Lobus acc.: Befund dem obigen gleich.

Lymphknoten des Halses, Hilus und Bauches: hochgradige tuberkulöse Fibrose mit völliger Umwandlung des lymphatischen Gewebes. Vereinzelte Mikronekrosen mit nur wenig Kerntrümmern in den beiden ersteren, der letztere ohne jede Verkäsung. Mächtige Periadenitis fibrosa mit produktiv obliterierender Arteriitis der benachbarten Arterien. Vereinzelte atypische Riesenzellen im cervikalen Lymphknoten.

Leber: hochgradige Faserbildung ohne jede Verkäsung und ohne typische Tuberkelbildung. Entwicklung eines peripor-

talen, blaßzelligen Granulationsgewebes mit starker Gallengangswucherung bei hochgradigem Schwund der Leberläppchen und gleichmäßiger Verfettung der Leberzellen. Geringe Rundzelleninfiltration.

Milz: völlig durchsetzt von knotig-fibrösen Herden mit nur wenig fibrinoiden Nekrosen und vereinzelten kleinen Einschmelzungsherden. Bildung atypischer Riesenzellen.

Herzmuskel: ganz vereinzelte knötchenförmige Rundzelleninfiltrate im epikardialen Fettgewebe, keine Tuberkel.

Niere: in der Rinde vereinzelte Rundzelleninfiltrate, keine Tuberkel.

Nebennieren: o. B.

Bazillenbefund: in Lunge, Hilus- und Bauchlymphknoten, Leber und Milz Tuberkelbazillen spärlich, vereinzelt nachweisbar.

Zusammenfassund und Auswertung:

Atropintier Nr. 182 weist eine ausgedehnte, generalisierte Tuberkulose der Lunge und Lymphknoten, der Leber und der Milz auf. Herzmuskel und Niere sind geringgradig unspezifisch verändert. Zu der hochgradigen Erkrankung der Lunge und Lymphknoten — wiederum mit deutlichem Hervortreten der Bindegewebsneubildung bei geringer Nekrose — kommen in der Lunge schwere Überempfindlichkeitserscheinungen von seiten des Kreislaufs hinzu, wie Hyperämie des Lungengewebes, — Blutaustritte in die Alveolen und das Interstitium —, dichte Zellmäntel um die Gefäße. Diese dichten Zellinfiltrate, die den physiologischen Befund von Rundzellenansammlungen um Gefäße und Bronchien bei Meerschweinchen weit überschreiten, bestehen, wie die Oxydasereaktion ergibt, zum großen Teil aus Granulozyten. Eine Beeinflussung dieser hyperergischen Erscheinungen durch das Atropin im Sinne einer Einengung dieser Vorgänge hat, wie auch bereits bei den Atropintieren Nr. 152 und Nr. 145 festgestellt wurde, nicht stattgefunden.

Bemerkenswert ist der Leberbefund: Sie bietet den Typus der tuberkulösen Zirrhose, ohne jede Verkäsung, ohne typische Tuberkel.

Auch die Milz bietet das Bild einer knotig-fibrösen Tuberkulose. Ist man im allgemeinen geneigt und berechtigt, die Veränderungen der Milz als sekundäre, und zwar als Folge einer Pfortaderstauung bei schwerer Leberzirrhose zu bezeichnen, so handelt es sich bei den Krankheitsprozessen der Milz dieses Tieres offenbar um fibrös umgewandelte Herde einer generalisierten Tuberkulose.

Atropintier Nr. 157.

Drittes, der 84 Tage nach der Infektion getötete Tiere.

Makroskopischer Befund: Tier in gutem E.Z. Gewicht zu Beginn und am Schluß des Versuches 665/690 gr.

Lungen: ausgedehnt infiltriert, schwer.

Lymphknoten des Halses, des Hilus und des Bauches: vergrößert, von fester Konsistenz und grauweißer Schnittfläche.

Leber: gering vergrößert, von mittelfester Konsistenz mit nur vereinzelten gelblichen Knötchen.

Milz: kaum vergrößert (Gewicht 1 gr), einzelne gelbliche Knötchen an Ober- und Schnittfläche.

Herz: im Herzbeutel und Epikard einige miliare, grauweiße Bezirke.

Nieren und Nebennieren: o.B.

Mikroskopischer Befund:

Re. Lunge: im Mittellappen produktiv-konfluierende Herde ohne jegliche Nekrosen (Stelle des Primäraffektes). Im Oberlappen wenige ähnliche Herde.

Li Lunge: neben ganz spärlichen, produktiv-fibrösen alveolitischen Herden Auftreten frischer, interstitieller pneumonischer Bezirke. Im Interlobärspalt eine plastische Pleuritis mit Epitheloid- und Riesenzellen.

Lobus inf. med und Lobus acc. kleinste, frische alveolitische Herde.

In allen Lungenabschnitten hochgradige Hyperämie und Blutaustritte in die Alveolen, dichte perivaskuläre und auch peribronchiale Zellinfiltrate mit hochgradiger Eosinophilie besonders links. Die stärksten Veränderungen dieser Art finden sich in der Peripherie eines alten, fibrösen Herdes im re. Ober- und Mittellappen. In verschiedenen Lungenabschnitten desquamative Bronchitis.

Lymphknoten, paraortaler, hilärer und cervikaler: ausgedehnte, konfluierte, rein fibröse Bezirke mit kleinsten, nur im Fettpräparat erkennbaren Nekrosen; in beiden letzteren Lymphknoten mit kleinsten Zerfallshöhlen. Im Hiluslymphknoten Riesenzellen von atypischem Bau (dem Sternberg'schen Typus ähnlich) und starke, fibröse Periadenitis.

Leber: neben vereinzelten, produktiv-faserbildenden Infiltraten starke Zirrhose mit Gallengangswucherung. Zirrhotische und tuberkulöse Bindegewebsbildung hängt nicht überall zusammen. Vorwiegend periphäre Verfettung der Leberläppchen mit hochgradiger Atrophie der Leberzellen.

Milz: ganz vereinzelte, fibrotische Tuberkel bei Schwund des lymphatischen Apparates. Weite Sinus mit geringer Faser-

bildung des Retikulums und der Sinuswände. Perivaskuläre Hämosinderinspeicherung.

Herzmuskel: geringe, subepikardiale Rundzelleninfiltrate.

Nieren und Nebennieren: o. B.

Bazillenbefund: nur ganz vereinzelt in der Milz und im cervikalen Lymphknoten.

Zusammenfassung und Auswertung:

Was die Anzahl spezifisch erkrankter Organe anbetrifft, so stimmen die Befunde bei Atropintier Nr. 157 und dem früher beschriebenen **Tier Nr. 169** überein. Bei beiden Tieren sind Lunge und Lymphknoten hochgradig erkrankt, während Leber und Milz geringgradig tuberkulös verändert sind. Treten auch bei Tier Nr. 157 ältere und frische produktiv-alveolitische Herde wieder nebeneinander auf als Zeichen einer in Schüben verlaufenden tuberkulösen Erkrankung, so wird doch dieses Bild überschattet von ausgedehnten Überempfindlichkeitserscheinungen von seiten des Kreislaufs. Die Blutaustritte besonders in den Unterlappen sind so schwer, daß zu erwägen ist, ob sie nicht durch Aspiration während der Tötung zustande gekommen sind. Doch sprechen die dichten perivaskulären und peribronchialen Zellmäntel, sowie die Eosinophilie durchaus für intra vitam entstandene Veränderungen im Sinne einer starken Überempfindlichkeitsreaktion.

Bei geringgradigen, makroskopischen und spezifisch-tuberkulösen Veränderungen der Leber bietet sie histologisch das Bild einer unspezifischen, fortgeschrittenen chronischen Schädigung, was durch den Milzbefund — Stauung, alte Blutungen — unterstrichen wird.

Bemerkenswert ist noch, daß bei diesem Tier die tuberkulöse Bindegewebsneubildung im Krankheitsgeschehen völlig zurücktritt, allerdings auch ein fast völliges Fehlen der Nekrosen in den tuberkulösen Herden zu vermerken ist. —

Um eine nochmalige Wiederholung der Befundschilderung zu vermeiden, sollen bei den ebenfalls 84 Tage nach der Infektion getöteten Kontrolltieren Nr. 188, 189 und 190 nur die von den Atropintieren abweichenden Untersuchungsergebnisse geschildert werden.

Makroskopischer Befund:

Mittlerer bis schlechter E.Z., Abmagerung, Gewichtszunahme während der Dauer des Versuchs bei den 3 Tieren im Mittel 20 gr.

Lymphknoten: inguinale Lymphknoten beiderseits olivengroß, derb, auf dem Durchschnitt von grau-weißer Farbe (Tier Nr. 188).

Leber: bei allen 3 Tieren nicht vergrößert mit nur wenigen gelblichen Herdchen.

Milz: gering vergrößert, Gewicht 1,5 gr. Außerordentlich dichte, z. T. grobknotige Aussaat grauweißer Herdchen (Nr. 188, 189).

Mikroskopischer Befund:

Lungen: produktiv-alveolitische Infiltrate sehr ausgedehnt, in manchen Lungenabschnitten fast lobär. Kleine Emphyseminseln zwischen den Herden. Ältere Herde mit nur geringer Faserbildung und großen, z. T. konfluierten und kompakten zentralen Verkäsungszonen mit reichlich Kerntrümmern (Nr. 188, 189). In einigen Herden kleine Erweichungen mit Leukozyteneinwanderung (Nr. 189). Zahlreiche frische, produktiv-alveolitische Herde in allen Lungenabschnitten, die bei Tier Nr. 190 zu dominieren scheinen, da sowohl Faserbildung als auch Nekrosen völlig fehlen.

Kleine Verkalkungszonen in den zentralen Nekrosen an 2 Stellen nachweisbar (Nr. 189). Mehrere rundliche, teils stark fibrös, teils hyalinfibrös abgekapselte Herde, von denen der eine ein deutlich schollig-verkalktes Verkäsungszentrum und epitheloide Struktur der inneren Kapselschicht aufweist. Geringe bis mäßige Ausdehnung der perifokalen Entzündung. Hyperämie, Blutaustritte und Zellmäntel mäßig (Nr. 188), teils fehlend (Nr. 190), teils stark ausgeprägt (Nr. 189).

Zwei bemerkenswerte Gefäßwandveränderungen: 1. perifokale Blutaustritte mit Gefäßwandnekrosen: an einzelnen Stellen ist die Gefäßwand unterbrochen und man sieht das Blut (Erythrozyten) frei austreten. 2. Tier Nr. 190: am Lungenhilus ein großer, z. T. fibrös umgewandelter Venentuberkel, der zu ¾ perivaskuläres Gewebe zu ¼ die Venenlichtung einnimmt. Die Elastica limitans ist, wenn auch verschmälert, innerhalb des Venentuberkels noch zu erkennen.

Lymphknoten: Verkäsung sehr ausgedehnt in Form von Konglomeratherdbildung mit schmalen Granulationsgewebsstreifen und ganz geringgradiger Bindegewebsbildung (Nr. 188). Zahlreiche große, leukozytär gefüllte Absceßhöhlen in den fibrös-konfluierten Herden. Zum Teil geht die Abscedierung bis zur periadenitischen Schwiele. (Hiluslymphknoten Nr. 189). Ziemlich starke Leukozytenanreicherung im tuberkulösen Gewebe (Nr. 190).

Leber: periportale Tuberkelbildung; mäßiger bis geringer Grad von Zirrhose, Gallengangswucherung gering.

Milz: dichte Durchsetzung mit teils faserigen, teils ausgedehnten verkästen Epitheloidzellentuberkel mit Langhans'schen Riesenzellen und perifokaler Blutung (Nr. 188).

Herzmuskel: vereinzelte Blutungen (Nr. 189). Mehrere kleine Epitheloidzellentuberkel ohne Nekrosen, ohne Verkäsung (Nr. 190 Fettpräparat).

Bazillenbefund: im ganzen reichlich, besonders in den Lymphknoten.

Tuberkulinisierung: lokale Rötung und Schwellung stärker bei fast allen Injektionen.

Arthus'sches Phänomen (4. Tuberkulininjektion) trat bei 3 Kontrollen auf (und bei 2 Atropintieren). Lokale Nekrose ausgedehnter.

Kontrolle Nr. 187 — stark abgemagert — ganz geringe Reaktion bei der 4. Tuberkulininjektion — negativ anergisch — Exitus ein Tag nach der 5. Injektion (1 : 10 Alttuberkulin 0,4 ccm subcutan).

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse der Kontrollen Nr. 188, 189, 190:

Die Kontrolltiere befanden sich in einem deutlich schlechteren E.Z. Die Gewichtszunahme während der Versuchsdauer betrug 20 gr, wobei zu bemerken ist, daß junge Tiere als Kontrollen verwendet werden mußten, deren Längenwachstum noch nicht abgeschlossen war. Die Gewichtszunahme der Atropintiere betrug 40 gr im Mittel.

Die Ausdehnung der tuberkulösen Krankheitsprozesse, sowohl nach der Zahl der befallenen Organe (inguinale Lymphknoten, Herzmuskel), als auch in den Organen selbst (Lunge, Lymphknoten, Milz) ist bei den Kontrolltieren größer, in manchen Lungenabschnitten lobär. In den Lungen ist das Auftreten frischer, produktiv-alveolitischer Herde bei den Kontrolltieren deutlich vermehrt; ältere Herde sind in der Minderzahl vorhanden.

Der Herzmuskel der Kontrolltiere zeigt ausgeprägtere, tuberkulöse Krankheitserscheinungen als der der Atropintiere.

Was das weitere Schicksald er tuberkulösen Infiltrate anbetrifft, so treten bei den Kontrollen — neben fast überall nachweisbaren Ansätzen zur Bindegewebsneubildung — die Verkäsungsvorgänge deutlich hervor, die z. T. mit Abscedierung einhergehen. (Lymphknoten, Lunge); während bei den Atropintieren die Fibrose der Herde (Lymphknoten, Lunge) eine ausgedehntere ist, ohne jedoch kleine Nekrosen und Erweichungsprozesse völlig vermissen zu lassen. Die perifokalen Entzündungserscheinungen zeigen keine nennenswerten Unterschiede, sie sind bei beiden Gruppen mäßig ausgebildet. Die Überempfindlichkeitserscheinungen, wie wir sie vom Tuberkulinschock her kennen (Hyperämie, Blutungen, perivaskuläre Zellinfiltrate) sind bei den Atropintieren stärker ausgeprägt, und zwar was die Anzahl den befallenen Organe anbetrifft, weniger hinsichtlich ihrer Ausdehnung in den einzelnen Organen; während die hyperergischen Gefäßwandveränderungen sich die

Waage halten, vielleicht bei den Kontrollen etwas schwerer auftreten.

Die lokale Reaktion bei der Tuberkulinisierung (Rötung, Schwellung, Arthus'sches Phänomen) erscheint bei den Kontrollen im ganzen stärker.

Aus den vergleichenden Befunden bei den einzelnen Tieren ergab sich, daß all das, was als Überempfindlichkeitserscheinung aufgefaßt werden muß, nicht allein als Folge der Tuberkulin-Reizdosen beurteilt werden kann. Die Tiere zeigten zum Teil schwere, histologisch unspezifische Gefäßwandveränderungen, ohne daß sie mehr Tuberkulin erhalten hätten, als zur Hautprobe notwendig ist. Aus diesen Befunden kann der Schluß gezogen werden, daß auch die bei den tuberkulinisierten Tieren gefundenen anaphylaktischen und hyperergischen Veränderungen sich auch ohne Tuberkulingaben entwickelt hätten.

Die Leber der Atropintiere zeigt in 2 Fällen eine hochgradige Zirrhose, die insofern sehr eindrucksvoll ist, als die Leber der Kontrolltiere ebenfalls Ansätze zur Bindegewebsneubildung zeigt, darin jedoch einen wesentlich geringeren Grad erreicht.

Folge der schweren, zirrhotischen Leberveränderung ist, daß die Milz der Atropintiere vorwiegend unspezifisch und sekundär geschädigt ist — Stauung mit ihren Folgen bei Zurücktreten tuberkulöser Infiltrate — während die Milz der Kontrolltiere ausgedehnt tuberkulös erkrankt ist.

Schluß-Sätze.

I. Arbeitsmethode und Verlauf.

1. Zu dem Versuch wurden 10 von Tuberkulose freie Meerschweinchen verwendet, von denen 9 Tiere durch intrapulmonale und ein Tier durch cutane Impfung mit 0,002 mgr Tuberkelbazillen pro Tier tuberkulös infiziert wurden.

2. Von diesen 10 Tieren wurden 6 Meerschweinchen mit Atropin. sulfur. behandelt und zwar in täglichen Dosen von 0,5 ccm einer anfangs 2%igen, später 3%igen wäßrigen Lösung; während die übrigen Tiere unbehandelt blieben und als Kontrollen dienten.

3. Während des Versuchs gingen 4 Tiere spontan ein, 3 Atropintiere und eine Kontrolle. Und zwar

a) Atropintier Nr. 152 12 Tage nach der intrapulmonalen Infektion,
b) Atropintier Nr. 145 53 Tage nach der Infektion,
c) Atropintier Nr. 181 und Kontrolle Nr. 187 69 Tage nach der Infektion.

Die übrigen 6T iere, und zwar 3 Atropintiere und 3 Kontrollen

wurden unter Beendigung des Versuchs 84 Tage post infectionem durch Nackenschlag getötet.

4. bei 9 Tieren kam es infolge der Infektion mit äußerst geringen Mengen lebender Tuberkelbazillen zu einer generalisierten Tuberkulose; ein Tier ging 12 Tage nach der Infektion spontan ein infolge schwerer, hyperergischer Erscheinungen von seiten des Kreislaufes.

5. Gegen Ende des Versuchs wurde eine Tuberkulinisierung aller überlebenden Tiere vorgenommen, um auf diese Weise einen deutlicheren Unterschied im Auftreten exsudativer Vorgänge bei behandelten und unbehandelten Tieren zu erzeugen. In der lokalen Reaktion ergab sich insofern ein Unterschied, als dieselbe bei den Kontrollen im ganzen stärker erschien. Im allgemeinbefinden waren keine Verschiedenheiten festzustellen.

6. Die Versuchsdauer betrug ein Vierteljahr.

II. Bewertung der Atropinwirkung:

Ist auch der Versuch nicht umfassend genug, um die Unterschiede, die sich sowohl aus dem makroskopischen, als auch aus dem histologischen Befund zwischen behandelten und unbehandelten Meerschweinchen ergaben, als gesicherte Tatsachen zu verzeichnen, so sind sie doch als Hinweise bei ferneren, in ähnlicher Richtung gehenden Versuchen zu verwerten.

Als solche Unterschiede seien genannt:

1. Der bessere Allgemeinzustand der behandelten Tiere: Gewichtszunahme der Atropintiere am Schluß des Versuches 40 gr im Mittel, der Kontrollen 20 gr, wobei bei diesen letzteren das noch nicht abgeschlossene Längenwachstum am Beginn des Versuchs in Rechnung zu setzen ist.

2. Die, wenn auch nicht sehr auffallende, so doch größere Zahl der erkrankten Organe bei den Kontrolltieren.

3. Die größere und diffusere, in manchen Lungenabschnitten fast lobäre Ausdehnung der tuberkulösen Lungenprozesse bei den Kontrollen.

4. Das deutlich zahlreichere Auftreten frischer, produktiv-alveolitischer Herde in den Lungen mehrerer Kontrolltiere neben älteren Infiltraten, wobei in Erwägung gezogen werden könnte, ob die Eingengung des neuen Schubes bei den behandelten Tieren der Atropinisierung zuzuschreiben ist.

5. Die stark gesteigerte Tendenz der Faserbildung in den tuberkulösen Infiltraten und die frühzeitige, breite, bindegewebige Abkapselung von kleinen Nekrosen und Erweichungsherden bei allgemeinem Zurücktreten von Verkäsungen und Einschmelzungen — besonders in Lunge und Lymphknoten der Atropintiere, so daß man

eine Einengung der sekundär exsudativen Vorgänge durch die Atropinisierung — wie sie der Zustand der Verkäsung und Erweichung mit sich bringt — annehmen kann.

6. Die bei 2 Atropintieren (Nr. 182 und 157) besonders stark ausgeprägte Leberzirrhose, die den Gedanken an eine spezifische Leberschädigung durch die Atropinisierung aufkommen läßt. Pharmakologisch war über eine solche Leberschädigung durch Atropin in der Literatur nichts festzustellen. Nach Meyer-Gottlieb kommt der Leber pflanzenfressender Tiere wie Ziegen, Schafe, Kaninchen u. a. die Fähigkeit zu, Atropin zu zerstören.

7. Die perifokalen Entzündungserscheinungen der Lunge waren ungefähr im gleichen Ausmaße bei behandelten und unbehandelten Tieren — und zwar bei beiden Gruppen mäßig — vorhanden.

8. Die Überempfindlichkeitserscheinungen sowohl von seiten des Kreislaufs (Hyperämie, Blutung, perivaskuläre Zellmäntel), als auch die hyperergischen Gefäßwandveränderungen, wurden durch die Atropinisierung nicht beeinflußt. Es besteht vielmehr der Eindruck, daß die ersteren bei den Atropintieren — was die Zahl der befallenen Organe betrifft — stärker waren (Atropintier Nr. 182 und Nr. 157). Die infolge der Tuberkulinisierung aufgetretene lokale Überempfindlichkeitsreaktion — Rötung, Schwellung, Arthus'sches Phänomen — war bei den Kontrollen stärker. Inwieweit hierbei dem Atropin ein einengender Einfluß zuzuschreiben ist, müßte einer Nachprüfung vorbehalten bleiben.

III. Zur experimentellen Meerschweinchentuberkulose im Allgemeinen:

1. Zwei der spontan und vor der Tuberkulinisierung eingegangenen Tiere (Nr. 152 und 145) wiesen schwere Überempfindlichkeitserscheinungen auf, sowohl solche von seiten des Kreislaufs (Hyperämie, Blutung, Zellinfiltrate), als auch hyperergische Gefäßwandveränderungen. Diese Überempfindlichkeitserscheinungen sind demnach frühzeitig spontan aufgetreten, also ohne Tuberkulin und ohne Superinfekt möglich.

2. Das Auftreten frischer, produktiv-alveolitischer Herde neben älteren Infiltraten bei einfach infizierten Tieren zeigt, daß bei der durch geringe Infektionsdosis erzeugten Meerschweinchentuberkulose der Ablauf der Krankheit ähnlich wie beim Menschen in Schüben vor sich geht, wobei spontan Veränderungen auftreten, wie sie sonst durch Superinfektion hervorgerufen werden.

3. Mehrfaches Auftreten von Verkalkungszonen innerhalb von Verkäsungszentren bei Lungenherden (blaubröcklige Stellen im Hämatoxilin-Eosinpräparat bei Tier Nr. 189 und 190).

4. Die krankhaften Veränderungen der Milz erwiesen sich in mehreren Fällen mit gleichzeitiger Leberzirrhose abhängig vom Grad der letzteren. Bei hochgradiger Leberzirrhose mit Pfortaderstauung kam es zu Stauung der Milz mit ihren Folgeerscheinungen — wie sogenannte Sinuswucherungen — die demnach sekundär und nicht durch die tuberkulöse Infektion entstanden sind. Bei geringen zirrhösen Veränderungen der Leber zeigte die Milz dagegen dichte Durchsetzung mit Epitheloidzellentuberkeln, wonach angenommen werden muß, daß bei fehlender Milzstauung die tuberkulöse Infektion leichter Platz zu greifen vermag.

Literaturverzeichnis.

1. Klenke (Schwartz: Empfindlichkeit und Schwindsucht).
2. Salmade, Lepelletier: (Dissertation, qui tat à prouver . . .) (Schwartz: Empfindlichkeit und Schwindsucht).
3. Jaffe: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankung der kleinen Laboratoriumstiere.
4. Schwartz: Empfindlichkeit und Schwindsucht.
5. Pagel: Allgemein pathologisch bemerkenswerte Züge im Bilde der experimentellen Meerschweinchentuberkulose (Abdruck aus Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, 21. Tagung, Freiburg, April 1926).
6. — Pathologie der experimentellen Meerschweinchentuberkulose (Sonderabdruck aus dem Zentralblatt für die gesamte Tuberkuloseforschung, Band 37, H. 5—6)).
7. — Der Tuberkulöse Primäraffekt der Meerschweinchenlunge.
8. Weiland: Die histologisch nachweisbaren Veränderungen bei der beginnenden tuberkulösen Infektion (Zeitschrift für die Gesamte Experimentelle Medizin, Sonderdruck aus Band 99, H. 6).
9. Pagel: Gewebsreaktion der Meerschweinchen bei der experimentellen Infektion mit Tuberkelbazillen (aus Beiträge zur Klinik der Tuberkulose).
10. — Vergleichende Betrachtungen zur tuberkulösen Morphologie bei Mensch und Versuchstier (Sonderdruck aus der Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 35. Band 1937).
11. — Bemerkungen über Versuche einer Beeinflussung der Meerschweinchentuberkulose, gemessen am histologischen Bild. . . (Beiträge zur Klinik der Tuberkulose).
12. G. A. Grossiord et Brincourt: Le Phrénique, nerf vasomoteur histaminerque du poumon. (Hospital de la Roche-foucauld, Paris Ann. D'Anat, et path. 13, 189—202, 1936).
13. Milchstein: T. et P. Pougatsch: Tuberculose experimentale des vois réspiratoires (Institute Oto-Rhino-Laringol, Leningrad, Acta Oto-laring. Stockholm 21, 502—528, 1935).
14. Jaffé: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. (Springer 1931).
15. Meyer und Gottlieb: Lehrbuch der Pharmakologie.
16. Pagel: Die allgemeinen pathomorphologischen Grundlagen der Tuberkulose.

Lebenslauf.

Als Tochter des Fabrikanten Eduard Rittershaus und seiner Frau, Emma geb. Alt wurde ich, Elisabeth Gronemann-Rittershaus, am 17. XII. 1892 in Remscheid geboren. Ich besuchte dort das Oberlyceum. Meinem Wunsche, Medizin zu studierten konnte ich erst im Jahre 1933 nachkommen.

Die ersten 4 Semester studierte ich in Berlin und weiterhin an der Universität Frankfurt a. M., wo ich am 23. IV. 1934 die ärztliche Vorprüfung und am 31. V. 1937 die ärztliche Prüfung — beide mit „gut" — bestand.

Vom 1. Juni bis 31. Oktober 1937 arbeitete ich als Medizinalpraktikantin am Patholog. Institut des Städt. Krankenhauses in Wiesbaden (Leiter Doz. Dr. Wurm). Ich war dann weitere 4 Monate an der Kinderklinik des Städt. Krankenhauses in Mainz (Leiter Prof. Dr. Keller) tätig und arbeite seit dem 1. III. 1938 an der Inneren Klinik desselben Krankenhauses (Leiter Prof. Dr. Deusch.

Ich heiratete am 6. XII. 1919 Dr. Walther Gronemann.